

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Síndromes paraneoplásicos reumatológicos: Presentación de dos casos clínicos y revisión de la bibliografía

Tatiana Carranco-Medina, Marilú Mestanza, Rosa Ventura, Vinicio Almeida

Servicio de Reumatología del Hospital Metropolitano,
Quito, Ecuador.

Rheumatological paraneoplastic syndrome: Presentation of two clinical cases and review of the bibliography

PALABRAS CLAVE

eritromelalgia, poliartritis, síndromes paraneoplásicos reumatológicos, neoplasia

KEYWORDS

erythromelalgia, polyarthritis, paraneoplastic rheumatology syndromes, neoplasm

CORRESPONDENCIA

Tatiana Carranco-Medina.
Servicio de Reumatología del Hospital Metropolitano, Quito, Ecuador.
ORCID ID 0000-0003-3691-0746
taty carranco@gmail.com

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de interés en esta publicación.

RESUMEN

Los síndromes paraneoplásicos se definen como las alteraciones hormonales, bioquímicas o clínicas asociadas con una neoplasia maligna, pero no relacionadas directamente ni con la invasión de un cáncer ni de sus metástasis. En el caso de los síndromes reumatológicos, parecen asociarse a las neoplasias malignas de diversas formas y en muchas ocasiones es difícil definir claramente la causa y efecto. Los síndromes paraneoplásicos reumatológicos (SPR) pueden presentarse antes, concurrente o después del diagnóstico de neoplasia maligna. Es una expresión clínica de cáncer oculto y se manifiesta con síntomas reumatológicos articulares, musculares, cutáneos, vasculares o misceláneos. Cada caso es difícil de diagnosticar porque el cáncer puede presentarse con síntomas similares a los de una enfermedad reumática. Es de destacar que la mayoría de los casos tienen una respuesta mínima o ninguna respuesta al tratamiento reumatológico estándar. Describimos dos casos con SPR, uno de ellos con eritromelalgia como manifestación vascular y con diagnóstico de linfoma, y otro con poliartritis seronegativa con mala respuesta al tratamiento y con diagnóstico de cáncer de pulmón.

ABSTRACT

Paraneoplastic syndromes are defined as hormonal, biochemical or clinical alterations associated with a malignant neoplasm, but not directly related to the invasion of cancer or its metastases. In the case of rheumatological syndromes, they seem to be associated with malignant neoplasms in various ways and in many cases, it is difficult to clearly define cause and effect. Paraneoplastic rheumatologic syndrome (PRS) can occur before, concurrently, or

after the diagnosis of malignant neoplasm. They are a clinical expression of occult cancer and manifest as rheumatological symptoms such as joint, muscle, skin, vascular or miscellaneous. Each case is difficult to diagnose because the cancer can present with symptoms similar to those of a rheumatic disease. Of note, most cases have minimal or no response to standard rheumatologic treatment. We describe two cases with PRS, one presented erythromelalgia as a vascular manifestation and was diagnosed with lymphoma, and another presented seronegative polyarthritis with poor response to treatment and was diagnosed with lung cancer.

INTRODUCCIÓN

Los Síndromes Paraneoplásicos reumatológicos (SPR) son la expresión de un cáncer subyacente, frecuentemente oculto, y pueden ser causados por una amplia variedad de efectos tumorales remotos no relacionados con el impacto mecánico de la masa tumoral o metástasis a distancia. Implican síntomas mediados por hormonas, péptidos, citocinas, anticuerpos de un tumor o son consecuencia de mecanismos inmunes humorales o celulares dirigidos contra las células tumorales. Estos trastornos pueden coincidir o seguir al diagnóstico de tumor primario, pero pueden preceder al inicio del cáncer hasta en dos años. Los SRP son difíciles de distinguir de los trastornos reumáticos idiopáticos; por lo tanto, la aparición de cáncer puede constituir un gran desafío diagnóstico. La detección temprana y la terapia pueden ser de suma importancia clínica.^{1,2}

Describimos dos casos clínicos de SPR, el primero de manifestación vascular asociada a linfoma y el segundo de poliartritis seronegativa asociada a cáncer de pulmón. Realizamos una revisión de los SPR, principalmente enfocados en los vasculares, articulares, musculares y cutáneos.

Esta revisión de casos tiene como objetivo informar a los médicos sobre la presentación atípica de la SPR y resaltar la necesidad de un manejo interdisciplinario entre reumatólogos, oncólogos y médicos internistas.

CASO 1

Paciente masculino de 77 años, con antecedentes personales de COVID-19 moderado en 2021 que estuvo hospitalizado por 7 días con necesidad de oxígeno intermi-

tente, sin antecedentes quirúrgicos y fumador con índice paquetes año (IPA) de 25. Acudió a urgencias refiriendo tumefacción bilateral de manos, cambio de coloración eritemato-violácea de las mismas y parestesias de 4 semanas de evolución. Fue valorado de forma ambulatoria, recibiendo hidrocortisona intravenosa, sin precisar dosis, con mejoría parcial de la sintomatología. Además, refirió un síndrome constitucional en los últimos tres meses. Fue ingresado al hospital para estudio. Al examen físico destacaba manos eritemato-violáceas, calientes, tumefactas, compatible con eritromelalgia. (Imagen 1 e Imagen 2).



Figura 1. Cara dorsal de manos de paciente donde se evidencia eritromelalgia bilateral.



Figura 2. Cara palmar de manos de paciente donde se evidencia eritromelalgia bilateral.

El paciente fue valorado por Geriatria y Reumatología quienes solicitaron estudios para descartar proceso infeccioso o síndrome paraneoplásico. Se descartó proceso infeccioso y en la tomografía corporal se evidenció nódulo prostático en lóbulo izquierdo (PIRADS 4), adenomegalias a nivel supraclavicular, tronco celiaco y base pulmonar izquierda. En endoscopia digestiva alta se observó

lesión tumoral infiltrativa difusa de estómago tipo Borrmann IV y el estudio histopatológico de la lesión de mucosa gástrica describió linfoma de células del manto, subtipo pleomórfico.

CASO 2

Paciente masculino de 68 años, fumador con IPA de 15. Refirió un cuadro clínico de 3 meses de evolución de dolor de rodillas posterior a caída de su propia altura sobre ambas rodillas; se acompañaba de flogosis y edema pretibial bilateral. El paciente acudió a varios especialistas sin identificar el origen del dolor. Acudió a la consulta con: radiografía de tórax, ultrasonido doppler y electromiografía de miembros inferiores normales; resonancia magnética (RM) simple de rodillas con presencia de importante edema de tejido celular subcutáneo pretibial, y presencia de líquido intraarticular en rodillas. Se inició corticoides a dosis bajas, pero al tercer día presentó fiebre y eritema generalizado de la piel por lo cual se ingresó a hospital donde presentó marcadores inflamatorios altos (velocidad de eritrosedimentación globular y proteína C reactiva). Se interconsultó a infectología que solicitó RM con contraste de rodillas la cual informó osteomielitis. Se realizó artroscopia y toma de muestras, en las cuales no hubo crecimiento de patógenos (cultivos para bacterias, hongos y bacilos ácido resistentes). A pesar de esto, recibió tratamiento con múltiples antibióticos, sin mejoría de la clínica. Posterior a ello presentó astenia, debilidad, dolor articular inflamatorio generalizado sobre todo en miembros inferiores que le limitó la deambulación. Es diagnosticado de artritis seronegativa y se inició tratamiento con corticoides, metotrexato y leflunomida con mala tolerancia y con escasa mejoría de la clínica. Por lo expuesto se realizaron otros exámenes en busca de neoplasia. En la tomografía de cuerpo entero se detectó un tumor en lóbulo superior del pulmón izquierdo (imagen 3), que no se había observado en radiografías previas. Se practicó biopsia por broncoscopia con el diagnóstico patológico de Carcinoma Pulmonar primario de células no pequeñas (imagen 4).

DISCUSIÓN

Existen complejas relaciones bidireccionales entre las enfermedades reumáticas y el cáncer. Algunos trastornos reumatológicos, incluidos la dermatomiositis, la polimiositis, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren y la esclerosis sistémica, se asocian con un mayor riesgo de malignidad y en algunos

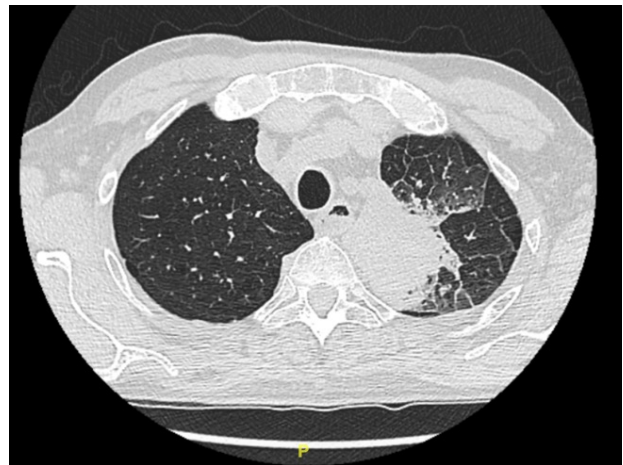


Figura 3.

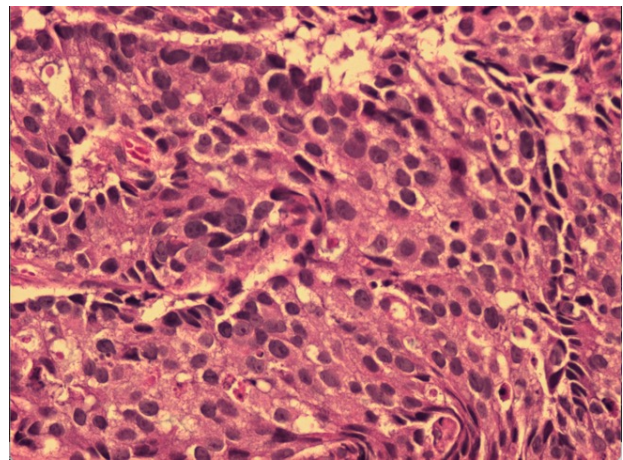


Figura 4.

casos, pueden ser el resultado de la autoinmunidad inducida por el cáncer.^{1,2}

Los tumores, en algunos casos, tienen afinidad por el tejido musculo esquelético alterando el periostio, la membrana sinovial, el tejido conjuntivo subcutáneo, la fascia, los músculos y los huesos mediante procesos moleculares específicos. Se han descrito algunos de los mecanismos subyacentes, lo que proporciona información valiosa sobre las funciones fisiológicas y fisiopatológicas de mediadores como el factor de crecimiento del endotelio vascular y el factor de crecimiento fibroblástico.²³

Las razones por las cuales existe mayor riesgo de desarrollar neoplasias no están bien definidas, pero es probable que involucren tanto la inflamación crónica que desencadena la malignidad como la autoinmunidad que

surge como consecuencia de las respuestas inmunitarias antitumorales que ocurren naturalmente. La asociación entre autoinmunidad y neoplasias es compleja, dado que la alteración del sistema inmune y los tratamientos inmunosupresores en las enfermedades reumáticas podrían facilitar la aparición de neoplasias, así como también los fármacos antineoplásicos podrían desencadenar la aparición de procesos reumáticos. De hecho, más datos sugieren que las enfermedades inmunomediadas pueden estar asociadas con un mayor riesgo de cáncer en los órganos que están involucrados en el proceso de la enfermedad. Una característica es la pobre respuesta al tratamiento de la enfermedad reumática, y mejoría de la misma al extirpar el cáncer.^{4,5}

Los SPR pueden ser clasificados en 5 grupos: articular, muscular, cutáneo y misceláneo (tabla 1).⁶

Síndromes paraneoplásicos vasculares

Entre ellos las formas de presentación más frecuentes son:

- Vasculitis de pequeño vaso
- Eritromelalgia
- Fenómeno de Raynaud y necrosis digital

Vasculitis

Las vasculitis para neoplásicas son poco frecuentes, se ha descrito una mayor asociación con trastornos linfomieloproliferativos que con tumores sólidos y suele preceder al cáncer. Suelen afectarse vasos de pequeño calibre y cutáneos, rara vez afecta a órganos. El tratamiento requiere el uso de glucocorticoides y del cáncer subyacente, aunque parece que con frecuencia es ineficaz.⁷

Se cree que la neoplasia parece ser el factor desencadenante de la vasculitis; en pacientes con cáncer la vascu-

litis podría desencadenarse por infección, reacción medicamentosa o depósito de crioglobulinas.⁸

Al parecer la estimulación antigénica persistente del tumor produce la activación de las células T o la formación y depósito de inmunocomplejos. La vasculitis puede presentarse antes de la neoplasia, coincidir con ella, o después de que haya desaparecido. Sin embargo, en la mayoría de casos es anterior al diagnóstico.^{8,9}

En un estudio prospectivo de Solans-Laque, 15 pacientes con diagnóstico de vasculitis y tumor sólido fueron seguidos durante 12 meses. Se describió vasculitis leucocitoclástica cutánea en el 60%, arteritis de células gigantes en el 20%, púrpura de Henoch-Shonlein en el 13% y poliarteritis nodosa en el 7% de los pacientes. Las neoplasias más comunes asociadas fueron cáncer del tracto urinario (40%), cáncer de pulmón (26,7%) y cáncer del tracto gastrointestinal (26,7%). Histológicamente se presentaba como vasculitis leucocitoclástica y clínicamente como púrpura palpable o úlceras en zonas declives.¹⁰

La neoplasia asociada más común es generalmente hematológica; la presencia de citopenias y células inmaduras pueden ser señales de alerta para el diagnóstico, el pronóstico depende de la neoplasia subyacente.¹¹

Las vasculitis sistémicas se asocian con menos frecuencia a cáncer. En estudios de series de casos clínicos se describen las vasculitis ANCAS asociadas principalmente a neoplasias hematológicas. La granulomatosis con poliangeítis se ha asociado con el desarrollo de trastornos linfoproliferativos, cáncer de vejiga y adenocarcinoma renal. En algunos casos, el cáncer se diagnosticó meses des-

Tabla 1. clasificación de síndromes paraneoplásicos reumatológicos, adaptado de Fam AG. Paraneoplastic rheumatic syndromes.⁶

ARTICULAR	MUSCULAR	CUTANEO	VASCULAR	MISCELANEO
Osteoartropatía hipertrófica, poliartrosis carcinomatosa, artritis amiloide, gota	Dermatomiositis, polimiositis, miopatía necrotizante, miopatía por cuerpos de inclusión, síndrome secundario, sinovitis	Fascitis palmar y artritis; paniculitis y artritis; eritema nodoso; fascitis eosinofílica;	Vasculitis paraneoplásicas; granulomatosis con poliangeítis, síndrome de Raynaud, eritromelalgia.	Síndrome de distrofia simpático refleja, artropatía de Jaccoud, síndrome lupus-like, policondritis
simétrica seronegativa remitente con edema, sacroilitis, enfermedad Still del adulto	miasténico de Lambert-Eaton, síndrome miasténico.	Dermatosis similares a esclerodermia; síndrome de POEMS		recidivante, reticulohistiocitosis multicéntrica, artritis piógena, osteomalacia oncogénica.

pués de la granulomatosis y, en otros casos, se desarrolló muchos años después del diagnóstico y tratamiento de la vasculitis, sin dejar claro si fueron secundarios a la vasculitis o al tratamiento.¹²

Eritromelalgia

Se asocia con enfermedades mieloproliferativas (trombocitosis esencial, leucemia mielógena crónica, policitemia vera, mielofibrosis) en un 10 % de los casos. Se ha reportado casos en asociación con otras patologías (enfermedades autoinmunes, infecciones, neoplasias, enfermedades neurológicas), embarazo y exposición a fármacos, sin embargo, la relación entre la eritromelalgia y estas enfermedades no está clara. En su patogénesis están implicados factores vasculares, neurológicos y genéticos.¹³

El tratamiento generalmente implica una combinación de intervenciones no farmacológicas, el manejo de la enfermedad neurológica o mieloproliferativa subyacente, las intervenciones farmacológicas y el asesoramiento del paciente.¹⁴

Fenómeno de Raynaud

Las características del fenómeno de Raynaud paraneoplásico son similares al secundario: episodios inusuales, distribución asimétrica, dolor, complicaciones isquémicas y ocurren en pacientes mayores de 50 años.¹⁵

Se asocia a tumores sólidos y linfoproliferativos (sarcomas, linfomas, leucemias y cáncer de ovario). Suele preceder al diagnóstico de neoplasia en 7-9 meses, pero puede presentarse en cualquier etapa del cáncer y estar asociado con la actividad de la enfermedad, dada la mejoría de los síntomas que se observa después de tratar con éxito el cáncer subyacente.¹⁶

Síndromes paraneoplásicos articulares

La artritis paraneoplásica (AP) es una forma rara de artritis, sin embargo, actualmente no hay datos publicados sobre la prevalencia o incidencia de la misma. Ocurre predominantemente en hombres, con una proporción de hombre a mujer de 1,7:1. Los síntomas de la AP suelen preceder al diagnóstico de malignidad en 10 meses, sin embargo, ambas condiciones pueden ocurrir simultáneamente. Se asocia con varias neoplasias sólidas y hematológicas como el cáncer pulmonar y de mama (principalmente adenocarcinoma) seguido de leucemia y linfoma.¹⁷

La AP tiene ciertas características que la diferencia como lo describe un estudio realizado en la Facultad de Medicina de la Universidad de Gaziantec, Turquía, el cual

compara la presentación de 67 pacientes con AP (43 hombres, 22 mujeres), con 50 pacientes con Artritis Reumatoide Temprana (ART) (13 hombres, 37 mujeres), con las siguientes conclusiones: la forma de presentación en la AP es oligoartritis asimétrica, y en datos de laboratorio niveles elevados de la enzima láctico deshidrogenasa a diferencia de los pacientes con ART; además, los títulos de anti-CCP y factor reumatoide (FR) se encontraron significativamente más altos en ART que en AP.¹⁸

Las características clínicas que están más asociadas con AP son la edad avanzada del debut, asimetría de la afectación articular, ausencia de erosiones óseas en las imágenes y FR negativo o títulos bajos. Se desconoce la patogenia de la AP, sin embargo, juega un papel importante el sistema inmunológico, ya que uno de los mecanismos propuestos implica la reactividad cruzada del antígeno tumoral con la membrana sinovial.¹⁹

La AP responde mal al tratamiento con corticoesteroides o fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad y su curso es similar a la de la malignidad, mejorando con la regresión del tumor asociado.^{18,19}

Osteoartropatía Hipertrófica (OAH):

Hasta un 80 % de los pacientes con esta patología pueden tener asociado un cáncer con mayor frecuencia de pulmón. En un estudio de 2625 pacientes japoneses con cáncer de pulmón se encontró que los que tenían OAH como manifestación paraneoplásica fue < 1%; los hombres, los grandes fumadores y la enfermedad avanzada fueron los factores de riesgo asociados para desarrollar OAH.²⁰

La fisiopatología implica al factor de crecimiento plaquetario y al factor de crecimiento del endotelio vascular que conducen a un aumento en la producción de hueso y la hiperplasia vascular.²¹

La OAH también puede estar asociada con causas pleurales, mediastínicas y cardiovasculares, así como, con afecciones extratorácicas como tumores e infecciones gastrointestinales, cirrosis y enfermedad inflamatoria intestinal. Aunque las manifestaciones esqueléticas se detectan más comúnmente con radiografía, también se pueden identificar con tomografía computarizada, resonancia magnética y gammagrafía ósea.²²

Fascitis palmar y poliartritis (manos de madera):

Se asocia con mayor frecuencia al cáncer de ovario, pero los adenocarcinomas de mama, tracto gastrointestinal y otros órganos también pueden causar este síndrome.²³ En una revi-

sión sistemática de la literatura de 100 casos describen una fuerte asociación de este síndrome con marcadores tumorales en los casos que se asocian a neoplasias y concluyen en que es importante el conocimiento de este síndrome, con el objetivo de hacer diagnósticos más precoces de cáncer.²⁴

Al parecer los factores de crecimiento fibrogénicos y del tejido conjuntivo, y los mecanismos autoinmunes producidos por la neoplasia sean los responsables del desarrollo de este síndrome, ya que se han encontrado depósitos de complemento e inmunoglobulina en algunos de los tejidos fasciales. La VSG suele estar elevada, los ANA suelen ser débilmente positivos y FR casi siempre es negativo. Las contracturas a menudo son irreversibles y generalmente persisten a pesar del tratamiento; en algunos casos mejoraron modestamente con una terapia antineoplásica efectiva.²⁵

RS3PE (sinovitis simétrica seronegativa remitente con edema):

La RS3PE puede estar asociada con neoplasias y diversas condiciones reumáticas, lo que sugiere que puede ser heterogénea y se considera una enfermedad reumática paraneoplásica.²⁶ La poliartritis aparece especialmente en interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, con importante edema en dorso de manos, en ocasiones puede afectar hombros, rodillas, tobillos y pies y se asocia a FR negativo.²⁷

Los pacientes con RS3PE sin malignidad concomitante responden bien a pequeñas dosis de glucocorticoides y tienen un buen pronóstico, los pacientes con cáncer concurrente tienden a tener presentaciones más graves y mayores tasas de recurrencia.²⁷

Aproximadamente el 20 % de los casos de RS3PE se asocian con neoplasias malignas, que pueden presentarse antes, durante o después del diagnóstico, por lo cual es importante la investigación de tumores ocultos en estos pacientes.²⁸

Síndromes paraneoplásicos musculares

Los pacientes con miopatías inflamatorias tienen mayor riesgo de neoplasia, estimándose un riesgo entre el 20–25%, siendo mayor en la Dermatomiositis (DM).²⁹

En los países occidentales la DM se asocia con el cáncer de ovario, pulmón, pancreático y colorrectal y en un 70% son adenocarcinomas tanto en DM como en la polimiositis.³⁰

Varios estudios han demostrado que la edad al momento del diagnóstico incrementa el riesgo de neoplasia, a partir de los 45 años y de forma consistente ≥ 65 años, lo cual está relacionado con un retardo en el diagnóstico de 26

+/- 37 meses vs 9 +/- 15 meses. Otros factores que pueden influir sobre el retardo en el diagnóstico es la presencia de niveles normales de CPK y los hallazgos en la electromiografía sugestivos de enfermedad muscular crónica.³¹

Uno de los hallazgos característicos de las miopatías es la presencia de autoanticuerpos que se clasifican en: específicos de miositis y asociados a miositis. En 2006, Targoff et al. descubrieron un nuevo autoanticuerpo relacionado con la DM asociada a neoplasia, posteriormente identificado como TIF1- γ que desempeña un papel importante en varias funciones y vías celulares, especialmente en la carcinogénesis, suprimiendo la señalización de factores de crecimiento tumoral y favoreciendo el crecimiento y la diferenciación celular. Se ha demostrado que la presencia de estos autoanticuerpos TIF-1 γ incrementa a 9.37 veces el riesgo de cáncer, igualmente los pacientes que tienen positivo los autoanticuerpos anti-NXP2, tienen un riesgo de 3.68 veces y se ha descrito en un 14-47% pacientes con neoplasia con anti-SAE. Los autores concluyen que los anticuerpos anti-TIF1- γ , anti-NXP2 and anti-SAE, deberían ser monitorizados en los pacientes con DM, en quienes se sospecha alguna malignidad.³²

Las neoplasias que se asocian con la miositis son: pulmón, mama, gastrointestinal, ovario, vejiga, páncreas, próstata, así como linfomas de Hodgkin.³³ El adenocarcinoma parece ser el tumor más prevalente en pacientes con miositis y ocurren en el 70%.³⁴ Entre los asiáticos, el carcinoma nasofaríngeo es el más descrito en DM.³⁵

Una observación especial para los tumores de ovario y pulmón, que se caracterizan por ser asintomáticos al inicio, lo cual retarda el diagnóstico y en consecuencia tienen alta mortalidad.³⁶ El cáncer de ovario es uno de los tumores más prevalentes en Europa, siendo diagnosticado en el primer año después del diagnóstico de miositis.³⁷

El cáncer de pulmón es frecuente alrededor del mundo, lo cual también se refleja en los pacientes con miositis, siendo los subtipos más prevalentes el carcinoma de célula pequeña, escamocelular y adenocarcinoma.³⁸

En un estudio prospectivo (Amoura et al), en 102 pacientes con miositis, el CA125 se asoció con un aumento del riesgo de malignidad, tendencia similar ocurre con el CA 19-9, aunque sin significancia estadística.³⁹

Algunos autores reportan la utilidad del screening de CEA, CA15-3 y CA19-9.⁴⁰ Y al revisar 9 estudios sobre el screening de miopatías inflamatorias se concluyó que la tomo-

grafía de tórax, abdomen y pelvis son especialmente de mucha ayuda en la evaluación de estos pacientes.⁴¹

En resumen, la evidencia muestra el riesgo asociado al diagnóstico de miopatía inflamatoria en pacientes mayores de 65 años, de sexo masculino (RR 1.53) y que tienen el autoanticuerpo TIF1- γ (RR 4.66) positivo, y no debemos excluir de la sospecha aquellos con valores normales de CPK.

Síndromes paraneoplásicos cutáneos

Las manifestaciones cutáneas y reumáticas pueden preceder a la neoplasia, pueden ser signo inicial, seguir curso paralelo, presentarse tardíamente o después de la presentación de la tumoración maligna. La desaparición completa del cáncer da como resultado la desaparición de la dermatosis, la recurrencia del cáncer ocasiona reaparición de la dermatosis o constituir el primer signo de recurrencia.⁴²

Las dermatosis hiperqueratósicas y proliferativas: la acantosis nigricans y la queratodermia palmoplantar son ejemplos de trastornos paraneoplásicos que se presentan con características clínicas de hiperqueratosis o proliferación epidérmica.

Acantosis nigricans:

El cáncer gástrico es la causa más común de acantosis nigricans maligna; otros incluyen carcinoma hepatocelular y adenocarcinomas de pulmón, ovario, endometrio, riñones, páncreas, vejiga y mama.^{43,44,45} En un estudio de 227 pacientes con acantosis nigricans asociada a neoplasia, el adenocarcinoma gástrico fue la malignidad más frecuente (55%).⁴⁵ Cuando se asocia neoplasia típicamente tiene una presentación clínica más llamativa, los pacientes tienden a ser mayores, generalmente no son obesos y, a menudo, han experimentado una pérdida de peso involuntaria reciente que conduce a una apariencia caquéctica. La sospecha de malignidad debe surgir cuando los pacientes presentan una afectación cutánea extensa o rápidamente progresiva, compromiso de la membrana mucosa, de la planta y la palma de la mano. El tratamiento se basa en el de la neoplasia, que puede conducir a la resolución de la afección de la piel.⁴⁶

Queratodermia palmo-plantar:

La forma clásica asociada con neoplasia es el síndrome de Howel-Evans, una forma autosómica dominante asociada con hiperqueratosis amarilla similar a la cera en las palmas de las manos y las plantas de los pies (tilosis) y con riesgo elevado de carcinoma de células escamosas del esófago.^{47,48}

También se han asociado casos con linfoma de Hodgkin, leucemia y cáncer de mama.⁴⁹ Además, la queratodermia palmoplantar es una presentación rara de la micosis fungoide maligna de células T.⁵⁰

Dermatosis inflamatorias:

Dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet): consiste en una erupción cutánea caracterizada por una infiltración neutrofílica dérmica no vasculítica, fiebre y neutrofilia periférica.⁵¹ Aproximadamente el 20 % tienen neoplasia subyacente, las más comunes son la leucemia mielógena aguda y el síndrome mielodisplásico siendo las hematológicas más frecuentes que las sólidas.⁵²

Las pápulas y placas se encuentran con mayor frecuencia en la cara, el cuello y las extremidades superiores, especialmente en el dorso de las manos, las manifestaciones orales pueden ocurrir en aproximadamente el 10 % de los casos asociados con neoplasia hematológica.⁵³

La terapia estándar y más eficaz es la prednisona. Sin embargo, la enfermedad puede reaparecer al suspender la misma.

Eritrodermia: se caracteriza por un eritema difuso y generalizado de la piel que puede afectar a más del 90 % de la superficie corporal. Se asocia con linfomas, particularmente el linfoma cutáneo de células T; con menos frecuencia con la leucemia mieloide aguda y los tumores sólidos (p. ej., de pulmón, próstata, tiroides, hígado, ovarios, recto o piel). La dermatomiositis paraneoplásica también puede confundirse inicialmente con eritrodermia difusa. La eritrodermia generalmente se resuelve con el tratamiento de la neoplasia maligna asociada.⁵⁴

Dermatosis similares a esclerodermia: el escleromixedema y el escleredema son trastornos poco comunes del tejido conectivo que se han asociado con paraproteinemias.

El escleromixedema se caracteriza por pápulas cerosas de color rojo amarillento que a menudo se disponen de forma lineal. Los hallazgos cutáneos ocurren con mayor frecuencia en la cara, el cuello, los antebrazos y las manos. Se asocia con frecuencia a la gammopatía monoclonal caracterizada por una paraproteína lambda IgG. El tratamiento no parece depender de la resolución de la paraproteinemia.⁵⁵

El escleredema se caracteriza por piel firme, rígida e indurada en la porción posterior y lateral del cuello y la parte superior de la espalda. La rigidez es causada por el

aumento de la deposición de mucina en la piel.⁵⁶ Aunque el escleredema más comúnmente sigue a una infección viral de las vías respiratorias superiores o al inicio de la diabetes mellitus, los pacientes con escleredema persistente a menudo tienen una gammapatía monoclonal o mieloma asociado.⁵⁷

Dado que las manifestaciones cutáneas pueden preceder a la gammapatía monoclonal, la inmunolectroforesis debe realizarse de forma rutinaria en pacientes con escleredema, especialmente si es difuso. No está claro si el tratamiento de la enfermedad subyacente asociada altera el curso clínico del escleredema.⁵⁸

CONCLUSIONES

Los SPR son un desafío ya que se caracterizan por presentaciones atípicas que requieren un examen clínico completo. Por esa razón, el reumatólogo debe conocer las presentaciones atípicas de las enfermedades reumatológicas para sospechar una neoplasia maligna. Si bien una búsqueda extensa de neoplasia oculta dentro de la evaluación inicial de un paciente con manifestaciones reumáticas no se considera costo-eficiente, se recomienda realizarla en los casos en los que exista una presentación atípica, signo de alarma o algún hallazgo específico en las pruebas complementarias iniciales que sugiera malignidad. Asimismo, es importante plantear como diagnóstico diferencial un proceso tumoral subyacente, ya que el diagnóstico temprano puede determinar el pronóstico del paciente.

Por último, resaltar que el manejo interdisciplinario y en equipo, de manera oportuna y adecuada es fundamental para mejorar tanto el diagnóstico temprano como el tratamiento oportuno y de esta manera mejorar el pronóstico del paciente.

REFERENCIAS

1. Wen J, Ouyang H, Yang R, et al. Malignancy dominated with rheumatic manifestations: A retrospective single-center analysis. *Sci Rep.* 2018 Jan 29;8(1):1786. doi: 10.1038/s41598-018-20167-w.
2. Azar L, Khasnis A. Paraneoplastic rheumatologic syndromes. *Curr Opin Rheumatol.* 2013 Jan;25(1):44-9. doi: 10.1097/BOR.0b013e328359e780.
3. Manger B, Schett G. Paraneoplastic syn-

- dromes in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* 2014 Nov;10(11):662-70. doi: 10.1038/nrrheum.2014.138. Epub 2014 Aug 19.
4. Alias A, Rodriguez EJ, Bateman HE, Sterrett AG, Valeriano-Marcet J. Rheumatology and oncology: an updated review of rheumatic manifestations of malignancy and anti-neoplastic therapy. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2012;70(2):109-14.
5. Naschitz JE, Rosner I. Musculoskeletal syndromes associated with malignancy (excluding hypertrophic osteoarthropathy). *Curr Opin Rheumatol.* 2008 Jan;20(1):100-5. doi: 10.1097/BOR.0b013e3282f1ecd4.
6. Fam AG. Paraneoplastic rheumatic syndromes. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2000 Sep;14(3):515-33. doi: 10.1053/berh.2000.0091
7. Fain O, Hamidou M, Cacoub P, et al. Vasculitides associated with malignancies: analysis of sixty patients. *Arthritis Rheum.* 2007 Dec 15;57(8):1473-80. doi: 10.1002/art.23085.
8. Manual de la Sociedad Española de Reumatología de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas. Sociedad Española de Reumatología. 2014.
9. Cho Y, Anderson EW, Guevara SJ, et al. Diagnostic Dilemma of Paraneoplastic Rheumatic Disorders: Case Series and Narrative Review. *Cureus.* 2021 Nov 29;13(11):e19993. doi: 10.7759/cureus.19993.
10. Solans-Laqué R, Bosch-Gil JA, Pérez-Bocanegra C, et al. Paraneoplastic vasculitis in patients with solid tumors: report of 15 cases. *J Rheumatol.* 2008 Feb;35(2):294-304. Epub 2007 Dec 15.
11. Loricera J, Calvo-Río V, Ortiz-Sanjuán F, et al. The spectrum of paraneoplastic cutaneous vasculitis in a defined population: incidence and clinical features. *Medicine (Baltimore).* 2013 Nov;92(6):331-343. doi: 10.1097/MD.0000000000000009.
12. Folci M, Ramponi G, Shiffer D, et al. ANCA-Associated Vasculitides and Hematologic Malignancies: Lessons from the Past and Future Perspectives. *J Immunol Res.* 2019 May 6;2019:1732175. doi: 10.1155/2019/1732175.
13. Alhadad A, Wollmer P, Svensson A, et al. Erythromelalgia: Incidence and clinical experience in a single centre in Sweden. *Vasa.* 2012 Jan;41(1):43-8. doi: 10.1024/0301-1526/a000162.
14. Davis MD, O'Fallon WM, Rogers RS 3rd, et al. Natural history of erythromelalgia: presentation and outcome in 168 patients. *Arch Dermatol.* 2000 Mar;136(3):330-6. doi: 10.1001/archderm.136.3.330.

15. Madabhavi I, Revannasiddaiah S, Rastogi M, et al. Paraneoplastic Raynaud's phenomenon manifesting before the diagnosis of lung cancer. *BMJ Case Rep.* 2012 Jul 3;2012:bcr0320125985. doi: 10.1136/bcr.03.2012.5985.
16. Lai TS, Shim MR, Shin D, et al. Paraneoplastic Raynaud phenomenon associated with metastatic ovarian cancer: A case report and review of the literature. *Gynecol Oncol Rep.* 2020 Apr 26;33:100575. doi: 10.1016/j.gore.2020.100575.
17. Parperis K, Constantinidou A, Panos G. Paraneoplastic Arthritides: Insights to Pathogenesis, Diagnostic Approach, and Treatment. *J Clin Rheumatol.* 2021 Dec 1;27(8):e505–e509. doi: 10.1097/RHU.0000000000001202.
18. Kisacik B, Onat AM, Kasifoglu T, et al. Diagnostic dilemma of paraneoplastic arthritis: case series. *Int J Rheum Dis.* 2014 Jul;17(6):640–5. doi: 10.1111/1756-185X.12277. Epub 2014 Jan 17
19. Zupancic M, Annamalai A, Brennehan J, Ranaunga S. Migratory polyarthritis as a paraneoplastic syndrome. *J Gen Intern Med.* 2008 Dec;23(12):2136–9. doi: 10.1007/s11606-008-0794-7. Epub 2008 Sep 23.
20. Ito T, Goto K, Yoh K, et al. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy as a paraneoplastic manifestation of lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2010 Jul;5(7):976–80. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181dc1f3c.
21. Malaty S, Gupta A. Hypertrophic Osteoarthropathy: A Secondary Manifestation of Malignant Melanoma. *Case Rep Rheumatol.* 2021 Jan 18; 2021:6691320. doi: 10.1155/2021/6691320.
22. Yap FY, Skalski MR, Patel DB, Schein AJ, White EA, Tomasian A, Masih S, Matcuk GR Jr. Hypertrophic Osteoarthropathy: Clinical and Imaging Features. *Radiographics.* 2017 Jan–Feb;37(1):157–195. doi: 10.1148/rg.2017160052. Epub 2016 Dec 9.
23. van Marcke C, Seront E, Docquier C, Filleul B. Palmar fasciitis and polyarthritis, a rare paraneoplastic syndrome related to ovarian cancer. *Clin Exp Dermatol.* 2017 Apr;42(3):328–330. doi: 10.1111/ced.13071. Epub 2017 Feb 27.
24. Manger B, Schett G. Palmar fasciitis and polyarthritissyndrome—systematic literature review of 100 cases. *Semin Arthritis Rheum.* 2014 Aug;44(1):105–11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.03.005. Epub 2014 Mar 6.
25. Nadal R, McMahan ZH, Antonarakis ES. Paraneoplastic palmar fasciitis and polyarthritis syndrome in a patient with advanced prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2013 Dec;11(4):e15–23. doi: 10.1016/j.clgc.2013.05.008. Epub 2013 Jun 29.
26. Li H, Altman RD, Yao Q. RS3PE: Clinical and Research Development. *Curr Rheumatol Rep.* 2015 Aug;17(8):49. doi: 10.1007/s11926-015-0525-0.
27. P, Donato AA, Aryal MR, et al. RS3PE revisited: a systematic review and meta-analysis of 331 cases. *Clin Exp Rheumatol.* 2016 May–Jun;34(3):404–15. Epub 2016 Mar 25.
28. Nagatomo Y, Ono M, Kinoshita H, et al. Bilateral pleural effusion associated with remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome. *Oxf Med Case Reports.* 2022 Feb 19;2022(2):omac003. doi: 10.1093/omcr/omac003.
29. Sigurgeirsson B, Lindelöf B, Edhag O, et al. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *N Engl J Med.* 1992 Feb 6;326(6):363–7. doi: 10.1056/NEJM199202063260602.
30. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet.* 2001 Jan 13;357(9250):96–100. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03540-6.
31. Pautas E, Chérin P, Piette JC, et al. Features of polymyositis and dermatomyositis in the elderly: a case-control study. *Clin Exp Rheumatol.* 2000 Mar–Apr;18(2):241–4.
32. Suzuki S, Uruha A, Suzuki N, et al. Integrated Diagnosis Project for Inflammatory Myopathies: An association between autoantibodies and muscle pathology. *Autoimmun Rev.* 2017 Jul;16(7):693–700. doi: 10.1016/j.autrev.2017.05.003. Epub 2017 May 4.
33. Moghadam-Kia S, Oddis CV, Ascherman DP, et al. Risk Factors and Cancer Screening in Myositis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2020 Aug;46(3):565–576. doi: 10.1016/j.rdc.2020.05.006. Epub 2020 Jun 7.
34. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet.* 2001 Jan 13;357(9250):96–100. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03540-6.
35. Zhang W, Jiang SP, Huang L. Dermatomyositis and malignancy: a retrospective study of 115 cases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2009 Mar–Apr;13(2):77–80.
36. Levine SM. Cancer and myositis: new insights into an old association. *Curr Opin Rheumatol.* 2006 Nov;18(6):620–4. doi: 10.1097/01.bor.0000245721.02512.77.
37. Cherin P, Piette JC, Herson S, et al. Dermatomyo-

- sitis and ovarian cancer: a report of 7 cases and literature review. *J Rheumatol*. 1993 Nov;20(11):1897-9.
38. Fujita J, Tokuda M, Bandoh S, et al. Primary lung cancer associated with polymyositis/dermatomyositis, with a review of the literature. *Rheumatol Int*. 2001 Feb;20(2):81-4. doi: 10.1007/s002960000070.
 39. Amoura Z, Duhaut P, Huong DL, et al. Tumor antigen markers for the detection of solid cancers in inflammatory myopathies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 May;14(5):1279-82. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0624.
 40. Kidambi TD, Schmajuk G, Gross AJ, et al. Endoscopy is of low yield in the identification of gastrointestinal neoplasia in patients with dermatomyositis: A cross-sectional study. *World J Gastroenterol*. 2017 Jul 14;23(26):4788-4795. doi: 10.3748/wjg.v23.i26.4788. PMID: 28765700; PMCID: PMC5514644.
 41. Fardet L, Dupuy A, Gain M, et al. Factors associated with underlying malignancy in a retrospective cohort of 121 patients with dermatomyositis. *Medicine (Baltimore)*. 2009 Mar;88(2):91-97. doi: 10.1097/MD.0b013e31819da352.
 42. Thiers BH, Sahn RE, Callen JP. Cutaneous manifestations of internal malignancy. *CA Cancer J Clin*. 2009 Mar-Apr;59(2):73-98. doi: 10.3322/caac.20005. Epub 2009 Mar 3.
 43. Serap D, Ozlem S, Melike Y, et al. Acanthosis nigricans in a patient with lung cancer: a case report. *Case Rep Med*. 2010;2010:412159. doi: 10.1155/2010/412159. Epub 2010 Aug 9.
 44. Oh CW, Yoon J, Kim CY. Malignant Acanthosis Nigricans Associated with Ovarian Cancer. *Case Rep Dermatol*. 2010 Jul 2;2(2):103-109. doi: 10.1159/000317116.
 45. Lee HC, Ker KJ, Chong WS. Oral Malignant Acanthosis Nigricans and Tripe Palms Associated With Renal Urothelial Carcinoma. *JAMA Dermatol*. 2015 Dec 1;151(12):1381-1383. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.2139.
 46. Rigel DS, Jacobs MI. Malignant acanthosis nigricans: a review. *J Dermatol Surg Oncol*. 1980 Nov;6(11):923-7. doi: 10.1111/j.1524-4725.1980.tb01003.x.
 47. Ehst BD, Minzer-Conzetti K, Swerdlin A, et al. Cutaneous manifestations of internal malignancy. *Curr Probl Surg*. 2010 May;47(5):384-445. doi: 10.1067/j.cpsurg.2010.01.003.
 48. Braun-Falco M. Hereditary palmoplantar keratodermas. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009 Nov;7(11):971-84; quiz 984-5. English, German. doi: 10.1111/j.1610-0387.2009.07058.x.
 49. Itin PH, Lautenschlager S. Palmoplantar keratoderma and associated syndromes. *Semin Dermatol*. 1995 Jun;14(2):152-61. doi: 10.1016/s1085-5629(05)80012-4.
 50. Kim ST, Jeon YS, Sim HJ, et al. Clinicopathologic features and T-cell receptor gene rearrangement findings of mycosis fungoides palmaris et plantaris. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Mar;54(3):466-71. doi: 10.1016/j.jaad.2005.11.1051.
 51. Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome revisited: a review of disease concepts. *Int J Dermatol*. 2003 Oct;42(10):761-78. doi: 10.1046/j.1365-4362.2003.01891.x.
 52. Nelson CA, Stephen S, Ashchyan HJ, et al. Neutrophilic dermatoses: Pathogenesis, Sweet syndrome, neutrophilic eccrine hidradenitis, and Behçet disease. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Dec;79(6):987-1006. doi: 10.1016/j.jaad.2017.11.064. Epub 2018 Apr 11.
 53. Cohen PR. Sweet's syndrome--a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2007 Jul 26;2:34. doi: 10.1186/1750-1172-2-34.
 54. King LE Jr, Dufresne RG Jr, Lovett GL, et al. Erythroderma: review of 82 cases. *South Med J*. 1986 Oct;79(10):1210-5. doi: 10.1097/00007611-198610000-00005. PMID: 2945258.
 55. Beers WH, Ince A, Moore TL. Scleredema adultorum of Buschke: a case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2006 Jun;35(6):355-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2006.01.004.
 56. Cokonis Georgakis CD, Falasca G, Georgakis A, et al. Scleromyxedema. *Clin Dermatol*. 2006 Nov-Dec;24(6):493-7. doi: 10.1016/j.clindermatol.2006.07.011.
 57. Kövöry PM, Vakilzadeh F, Macher E, Zaun H, Merk H, Goerz G. Monoclonal gammopathy in scleredema. Observations in three cases. *Arch Dermatol*. 1981 Sep;117(9):536-9. doi: 10.1001/archderm.1981.01650090018016. PMID: 6794460.
 58. Hodak E, Tamir R, David M, et al. Scleredema adultorum associated with IgG-kappa multiple myeloma--a case report and review of the literature. *Clin Exp Dermatol*. 1988 Jul;13(4):271-4. doi: 10.1111/j.1365-2230.1988.tb00699.x.